

3 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

LIEU

20 NOV 2003

75 INPI PARIS 34 SP

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0313612

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

20 NOV. 2003

Vos références pour ce dossier

BFF 03P0264

(facultatif)

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*03

### REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

**1** NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET LAVOIX  
2, Place d'Estienne d'Orves  
75441 PARIS CEDEX 09

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

**2** NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

*Demande de brevet initiale*

N°

Date

*ou demande de certificat d'utilité initiale*

N°

Date

Transformation d'une demande de

brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

**3** TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Composés antidiabétiques contenant des dérivés Benzofuranes, Benzothiophènes.

**4** DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

**5** DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom  
ou dénomination sociale

MERCK SANTE

Prénoms

Forme juridique

Société par actions simplifiée

N° SIREN

572028033

Code APE-NAF

Domicile

Rue

37, Rue Saint-Romain

ou

siège

Code postal et ville

69008 LYON

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 2/2

**BR2**

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES  
DATE

LIEU

20 NOV 2003

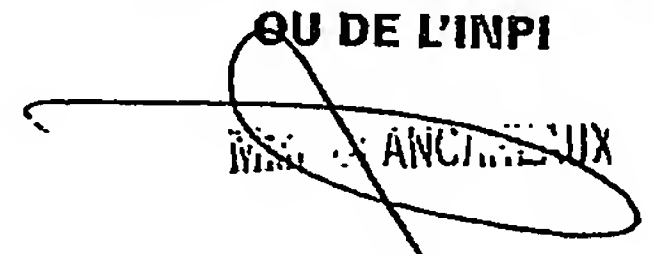
N° D'ENREGISTREMENT

75 INPI PARIS 34 SP

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

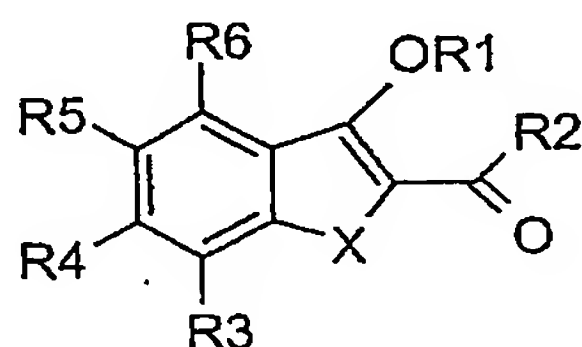
0313612

DB 540 W / 030103

<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société	CABINET LAVOIX	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	2 Place d'Estienne d'Orves
	Code postal et ville	75441 PARIS CEDEX 09
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)	01 53 20 14 20	
N° de télécopie (facultatif)	01 48 74 54 56	
Adresse électronique (facultatif)	brevets@cabinet-lavoix.com	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé	<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)	Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">  </span>
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint	<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe	<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>
B. DOMENEGO n° 00-0500 		

La présente invention concerne des dérivés de benzofuranes et benzothiophènes diversement substitués utiles dans le traitement de pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance.

La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I) :



(I)

ainsi que leurs stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement acceptables,

X= O, S ;

R1 est choisi parmi :

- Alk-COOH,
- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Ar,
- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Het,
- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Alk,
- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Cycloalkyle,
- Alk-C(=O)NRR',
- Alk-(O)<sub>m</sub>-Ar,
- Alk-O-Alk,
- Alk-O-Alk-Ar,
- Alk-O-Het ;

R2 est choisi parmi -OH, -OAlk, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -OAr, -OHet, -OCycloalkyle ;

R7 est choisi parmi H, -Alk ;

R8 est choisi parmi

- H ;
- Alk' ou -Cycloalkyle,

où Alk' ou Cycloalkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OAlk, -CN, -OHet, -OH, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Ar, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Cycloalkyle, -COOH, -NO<sub>2</sub> ;

-Ar' ou Het',

où Ar' ou Het' est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi Hal, -OAlk, -OH, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>,  
 5 -AlkAr, -COOH -NRR', -Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Ar, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Cycloalkyle, NO<sub>2</sub> ;

ou R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle azoté de 5 à 10 atomes ;

10 R3, R4, R5, R6 égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NRR', -NO<sub>2</sub> ;

où dans les définitions de R1-R8 :

----- ~~chacun des Alk, égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement~~  
 : et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal,  
 15 -OAlk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -NRR', -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -Het, -NO<sub>2</sub> ;

chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk,  
 20 -Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -NRR', -Het, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-Ar; -S(O)<sub>n</sub>Alk;

R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;

m= 0 ou 1 ;

n=0, 1 ou 2 ;

à l'exception des composés pour lesquels:

25 1) R1 = CH<sub>2</sub>Phényle, éventuellement substitué par -NO<sub>2</sub> ou -OMe,  
 R2 = -OMe, -OEt ou -OH, R3, R6 = H, R4, R5 = H ou -OMe,  
 X = O ou S, ou

2) R1=-CH<sub>2</sub>-C(=O)Me, R3, R4, R5, R6 = H, X=O et R2=-OEt ou X=S et  
 30 R2= -OMe ;

3) R1= -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Et, , R2= -OEt, R3, R4, R6=H, X=O et R5= -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>; ou R1= -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me, R3, R4, R5, R6=H , R2=-OMe et X=O ou S, ou R2= -OH et X=S ; ou

$R_1 = -CH_2CO_2H$ ,  $R_3, R_4, R_5, R_6 = H$ ,  $R_2 = OH$  et  $X = S$ ;

4)  $R_1 = -CH_2-Phényle$ ,  $R_2 = -NH_2$ ,  $X = O, S$  et  $R_5 = -OMe$ , ou  $X = O$  et  $R_5 = Phényle$ .

5

On préfère notamment les composés de formule générale (I) dans laquelle :

$R_2 = -OEt$  et  $X = S$ , et

$R_1$  est choisi parmi :

-  $Alk-COOH$ ,

10 -  $Alk-C(=O)-(O)_m-Ar$ ,

-  $Alk-C(=O)-(O)_m-Het$ ,

-  $Alk-C(=O)-(O)_m-Alk$ ,

-  $Alk-C(=O)-(O)_m-Cycloalkyle$ ,

-  $Alk-C(=O)NRR'$ ,

15 -  $Alk-(O)_m-Ar$ ,

-  $Alk-O-Alk$ ,

-  $Alk-O-Alk-Ar$ ,

-  $Alk-O-Het$ ,

$R_3, R_4, R_5, R_6$  égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment

20 choisis parmi  $H$ ,  $-Hal$ ,  $-OH$ ,  $-Alk$ ,  $-OAlk$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NRR'$ ,  $-NO_2$  ;

où dans les définitions de  $R_1-R_8$  :

chacun des  $Alk$ , égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi  $-Hal$ ,  $-OAlk$ ,  $-Ar$ ,  $-OAlkAr$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-OAr$ ,  $-CF_3$ ,  $-COOH$ ,  $-NRR'$ ,  $-C(=O)-(O)_mAlk$ ,  $-Het$ ,

25  $-NO_2$  ;

où chacun des  $Ar$ , égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi  $-Hal$ ,  $-OAlk$ ,  $-Alk$ ,  $-Ar$ ,  $-OAlkAr$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-OAr$ ,  $-CF_3$ ,  $-AlkAr$ ,  $-COOH$ ,  $-C(=O)-(O)_mAlk$ ,  $-Alk-C(=O)-(O)_mAlk$ ,  $-NRR'$ ,  $-Het$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_n-Ar$ ,  $-S(O)_nAlk$ ;

30  $R, R'$  sont choisis indépendamment parmi  $H, Alk$  ;

$m = 0$  ou  $1$  ;

$n = 0, 1$  ou  $2$ .

Selon un autre objet, on préfère également les composés de formule générale (I) dans laquelle

X= O, S ;

R1 est choisi parmi :

- 5       - Alk-COOH,  
          - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Ar,  
          - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Het,  
          - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Alk,  
          - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Cycloalkyle,  
 10       - Alk-C(=O)NRR',  
          - Alk-(O)<sub>m</sub>-Ar,  
          - Alk-O-Alk,  
          - Alk-O-Alk-Ar,  
          - Alk-O-Het ;

15

R2=-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> où

R<sup>7</sup> est choisi parmi H, -Alk ;

R<sup>8</sup> est choisi parmi

-Alk' ou -Cycloalkyle,

- 20       où Alk' ou Cycloalkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OAlk, -CN, -OHet, -OH, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Ar, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Cycloalkyle, -COOH, -NO<sub>2</sub> ;

-Ar' ou Het' ;

25

où Ar' ou Het' est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi Hal, -OAlk, -OH, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -AlkAr, -COOH, -NRR', -Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Ar, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Cycloalkyle, NO<sub>2</sub> ;

30

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NRR', -NO<sub>2</sub> ;

où chacun des Alk, égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes

choisis parmi -Hal, -OAlk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -NRR',  
-C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -Het, -NO<sub>2</sub> ;

où chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement  
et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal,

5 -OAlk, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk,  
-Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -NRR', -Het, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-Ar; -S(O)<sub>n</sub>Alk;

R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;

m= 0 ou 1 ;

n=0, 1 ou 2 ;

10 X= O, S ;

R1 est choisi parmi :

- Alk-COOH,

- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Ar,

- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Het,

15 - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Alk,

- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Cycloalkyle,

-Alk-C(=O)NRR',

- Alk-(O)<sub>m</sub>-Ar,

- Alk-O-Alk,

20 - Alk-O-Alk-Ar,

- Alk-O-Het.

Pour l'une quelconque des définitions données ci-avant,

De préférence, R3, R4, R5, R6 =H.

25 De préférence, X=S.

De préférence, R2= -OAlk.

De préférence, m=0 ;

De préférence R2= -NR7R8

où

30 R7=H ou Alk et

R8= -Alk' éventuellement substitué par -C(=O)-OAlk,

-Het', -Ar' éventuellement substitué par -Hal, -C(=O)OAlk, -Alk-C(=O)OAlk.

De préférence,  $R_1 = -CH_2-COOH$ ,  $-CH_2-C(=O)-(O)_m-Ar$ ,  
 $-CH_2-C(=O)-(O)_m-Het$ ,  $-CH_2-C(=O)-(O)_m-Alk$ ,  $-CH_2-C(=O)NRR'$ ,  $-CH_2-(O)_m-Ar$ ,  
 $-CH_2-O-Alk$ ,  $-CH_2-O-Alk-Ar$ ,  $-CH_2-O-Het$  où

Ar, de préférence phényle, est éventuellement substitué par ou plusieurs  
 5 groupes choisis parmi Hal,  $-OAlk$ ,  $-Ar$ ,  $-Alk$ ,  $-O-Alk-Ar$ ,  $-C(=O)-(O)_m-Alk$ ,  
 $-Alk-C(=O)-(O)_m-Alk$ ,  $-S(O)_n-Ar$ ,  $-S(O)_n-Alk$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  
 où  $m=0$  ou  $1$ ,  $n=2$  ;

Encore plus préférentiellement,  $R_1 = -CH_2-C(=O)-Ar$ ,  $-CH_2-C(=O)-Alk$ ,  
 $-(CH_2)_{m'}-(O)_m-Ar$ , où

10 Ar, de préférence phényle, est éventuellement substitué par ou plusieurs  
 groupes choisis parmi Hal,  $-OAlk$ ,  $-Ar$ ,  $-Alk$ ,  $-O-Alk-Ar$ ,  $-C(=O)-(O)_m-Alk$ ,  
 $-Alk-C(=O)-(O)_m-Alk$ ,  $-S(O)_n-Ar$ ,  $-S(O)_n-Alk$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  
 où  $m=0$  ou  $1$ ,  $m'=1$  ou  $2$ ,  $n=2$ .

15 De préférence  $m'=2$  quand  $m=1$ .

De façon avantageuse,  $R_1 = -CH_2-C(=O)-Alk$ , où de préférence,  $Alk = -CMe_3$  ;

De façon avantageuse,  $R_1 = -CH_2-C(=O)-Phényle$  ou  $-CH_2-Phényle$ , où  
 20 Phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi  
 $-Hal$ ,  $-OAlk$ ,  $-CN$ .

Les composés de formule (I) peuvent être notamment choisis parmi :

- 3-[2-(4-Chloro-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 3-(2-Oxo-2-phényl-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 25 3-[2-(2-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 3-(2-Biphényl-4-yl-2-oxo-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 3-(2-Oxo-2-*p*-tolyl-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 3-(2-Adamantan-1-yl-2-oxo-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 3-[2-(4-Fluoro-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 30 3-[2-(3-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 3-[2-(4-Benzoyloxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate  
 d'éthyle ;  
 3-(1-Méthyl-2-oxo-2-phényl-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

- 3-[2-(2,4-Diméthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-(3,3-Diméthyl-2-oxo-butoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-(2-Naphthalèn-2-yl-2-oxo-éthoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;
- 5 3-[2-(2,3-Dichloro-4-méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-[2-(2-Benzylloxy-5-fluoro-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-Hydroxy-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 10 3-[2-(4-Fluoro-phénoxy)-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-Phenéthylloxy-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-(2-Phénoxy-éthoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-[2-(4-Cyano-phénoxy)-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-[2-[4-(2-Méthoxycarbonyl-éthyl)-phénoxy]-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-
- 15 carboxylate d'éthyle;
- 3-[2-(Naphthalen-1-yloxy)-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;
- 3-[2-(2-Méthoxy-phénoxy)-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-[2-(2,3-Diméthyl-phénoxy)-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;
- 3-(2'-Cyano-biphényl-4-ylméthoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;
- 20 3-(2-Hydroxy-3-phénoxy-propoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;
- 3-(3-Phénoxy-propoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;
- 3-(2-Cyano-benzylloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-(3-Cyano-benzylloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;
- 3-(4-Cyano-benzylloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;
- 25 3-(2-Benzenesulfonylméthyl-benzylloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;
- 3-(4-Méthoxycarbonyl-benzylloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-(4-Trifluorométhoxy-benzylloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-Pentafluorophénylméthoxy-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-(4-Trifluorométhyl-benzylloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;
- 30 3-(Naphthalen-2-ylméthoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-(Biphényl-2-ylméthoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-(3-Méthoxy-benzylloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-(4-Fluoro-benzylloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;
- 3-(4-Bromo-benzylloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

3-(4-Méthyl-benzyloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 3-Benzyloxy-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;  
 3-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;  
 ainsi que les formes stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement  
 5 acceptables.

De préférence, les composés de formule (I) sont choisis parmi :

- 3-[2-(2-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 3-[2-(4-Fluoro-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;  
 3-[2-(3-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 10 3-(1-Méthyl-2-oxo-2-phényl-éthoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 3-[2-(2,4-Diméthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate  
 d'éthyle ;  
 ----- 3-(3,3-Diméthyl-2-oxo-butoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 3-(2-Naphthalèn-2-yl-2-oxo-éthoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 15 3-(3-Cyano-benzyloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
 ainsi que les formes stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement  
 acceptables.

20 Selon la présente invention, le radical -Alk ou -Alk' représente un radical  
 alkyle, c'est-à-dire un radical hydrocarboné et saturé, en chaîne droite ou ramifiée,  
 de 1 à 20 atomes de carbone, de préférence de 1 à 5 atomes de carbone.

On peut notamment citer, lorsqu'ils sont linéaires, les radicaux méthyle,  
 éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, octyle, nonyle, décyle, dodécyle,  
 hexadécyle, et octadécyle.

25 On peut notamment citer, lorsqu'ils sont ramifiés ou substitués par un ou  
 plusieurs radical alkyle, les radicaux isopropyle, tert-butyl, 2-éthylhexyle,  
 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylpentyle et 3-méthylheptyle.

Parmi les atomes d'Halogène, on cite plus particulièrement les atomes de  
 fluor, de chlore, de brome et d'iode, de préférence le fluor.

30 Le radical Cycloalkyle ou Cycloalkyle' est un radical hydrocarboné mono-, bi-  
 ou tri- cyclique saturé ou partiellement insaturé, non aromatique, de 3 à 10 atomes  
 de carbone, tel que notamment le cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou  
 adamantyle, ainsi que les cycles correspondants contenant une ou plusieurs  
 insaturations.

Ar ou Ar' représente un radical Aryle, c'est-à-dire un système aromatique hydrocarboné, mono ou bicyclique de 6 à 10 atomes de carbone.

Parmi les radicaux Aryle, on peut notamment citer le radical phényle ou naphthyle, plus particulièrement substitué par un moins un atome d'halogène.

- 5 Parmi les radicaux -AlkAr (-AlkyleAryle), on peut notamment citer le radical benzyle ou phénétyle.

Het ou Het' représente un radical Hétéroaryle, c'est-à-dire un système aromatique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, mono ou bicyclique, de 5 à 10 atomes de carbone. Parmi  
 10 les radicaux Hétéroaryles, on pourra citer le pyrazinyle, le thiényle, l'oxazolyle, le furazanyle, le pyrrolyle, le 1,2,4-thiadiazolyle, le naphthyridinyle, le pyridazinyle, le quinoxalinyle, le phtalazinyle, l'imidazo[1,2-a]pyridine, l'imidazo[2,1-b]thiazolyle, le cinnolinyle, le triazinyle, le benzofurazanyle, l'azaindolyle, le benzimidazolyle, le benzothiényne, le thiénopyridyle, le thiénopyrimidinyle, le pyrrolopyridyle,  
 15 l'imidazopyridyle, le benzoazaïndole, le 1,2,4-triazinyle, le benzothiazolyle, le furanyle, l'imidazolyle, l'indolyle, le triazolyle, le tétrazolyle, l'indolizinyne, l'isoxazolyle, l'isoquinolinyle, l'isothiazolyle, l'oxadiazolyle, le pyrazinyle, le pyridazinyle, le pyrazolyle, le pyridyle, le pyrimidinyle, le purinyle, le quinazolinyle, le quinolinyle, l'isoquinolyle, le 1,3,4-thiadiazolyle, le thiazolyle, le triazinyle,  
 20 l'isothiazolyle, le carbazolyle, ainsi que les groupes correspondants issus de leur fusion ou de la fusion avec le noyau phényle. Les groupes Hétéroaryle préférés comprennent le thiényle, le pyrrolyle, le quinoxalinyle, le furanyle, l'imidazolyle, l'indolyle, l'isoxazolyle, l'isothiazolyle, le pyrazinyle, le pyridazinyle, le pyrazolyle, le pyridyle, le pyrimidinyle, le quinazolinyle, le quinolinyle, le thiazolyle, le  
 25 carbazolyle, le thiadiazolyle, et les groupes issus de la fusion avec un noyau phényle, et plus particulièrement le quinolynyle, le carbazolyle, le thiadiazolyle.

Hal désigne un atome d'halogène, choisi parmi le chlore, le fluor, l'iode et le brome.

L'expression « sels pharmaceutiquement acceptables » fait référence aux  
 30 sels d'addition acide relativement non toxiques, inorganiques et organiques, et les sels d'addition de base, des composés de la présente invention. Ces sels peuvent être préparés *in situ* pendant l'isolement final et la purification des composés. En

particulier, les sels d'addition acide peuvent être préparés en faisant réagir séparément le composé purifié sous sa forme épurée avec un acide organique ou inorganique et en isolant le sel ainsi formé. Parmi les exemples de sels d'addition acide on trouve les sels bromhydrate, chlorhydrate, sulfate, bisulfate, phosphate, nitrate, acétate, oxalate, valérate, oléate, palmitate, stéarate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maléate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mésylate, glucoheptanate, lactobionate, sulfamates, malonates, salicylates, propionates, méthylènebis-b-hydroxynaphtoates, acide gentisique, iséthionates, di-p-toluoyltartrates, methanesulfonates, éthane-sulfonates, benzenesulfonates, p-toluenesulfonates, cyclohexyl sulfamates et quinate-laurylsulfonate, et analogues. (Voir par exemple S.M. Berge et al. « Pharmaceutical Salts » *J. Pharm. Sci.*, 66 :p.1-19 (1977) qui est incorporé ici en référence). Les sels d'addition acide peuvent également être préparés en faisant réagir séparément le composé purifié sous sa forme acide avec une base organique ou inorganique et en isolant le sel ainsi formé. Les sels d'addition acide comprennent les sels aminés et métalliques. Les sels métalliques adaptés comprennent les sels de sodium, potassium, calcium, baryum, zinc, magnésium et aluminium. Les sels de sodium et de potassium sont préférés. Les sels d'addition inorganiques de base adaptés sont préparés à partir de bases métalliques qui comprennent hydruure de sodium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de lithium, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de zinc. Les sels d'addition aminés de base adaptés sont préparés à partir d'amines qui ont une alcalinité suffisante pour former un sel stable, et de préférence comprennent les amines qui sont souvent utilisées en chimie médicinale en raison de leur faible toxicité et de leur acceptabilité pour l'usage médical : ammoniac, éthylènediamine, N-méthyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaïne, diéthanolamine, procaïne, N-benzyl-phénéthylamine, diéthylamine, pipérazine, tris(hydroxyméthyl)-aminométhane, hydroxyde de tétraméthylammonium, triéthylamine, dibenzylamine, éphénamine, dehydroabietylamine, N-éthyl-piperidine, benzylamine, tétra-méthylammonium, tétraéthylammonium, méthylamine, diméthylamine, triméthylamine, éthylamine, acides aminés de base, par exemple lysine et arginine, et dicyclohexylamine, et analogues.

Les composés de l'invention de formule (I) définis tels que précédemment possédant une fonction suffisamment acide ou une fonction suffisamment basique ou les deux, peuvent inclure les sels correspondants d'acide organique ou minéral ou de base organique ou minérale pharmaceutiquement acceptables.

5

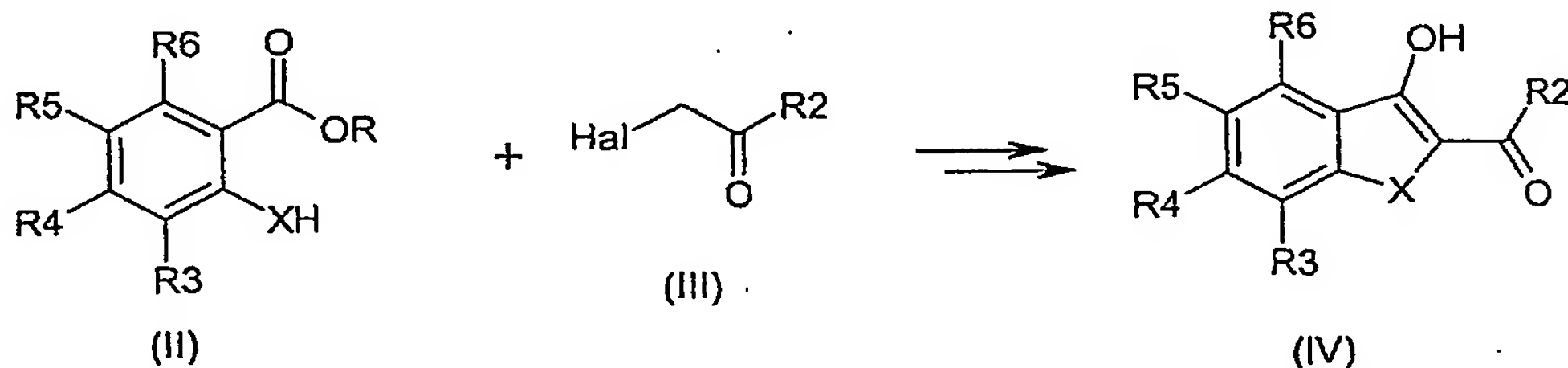
Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par application ou adaptation de toute méthode connue en soi de et/ou à la portée de l'homme du métier, notamment celles décrites par Larock dans *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Pub., 1989, ou par application ou adaptation des procédés décrits dans les exemples qui suivent.

10

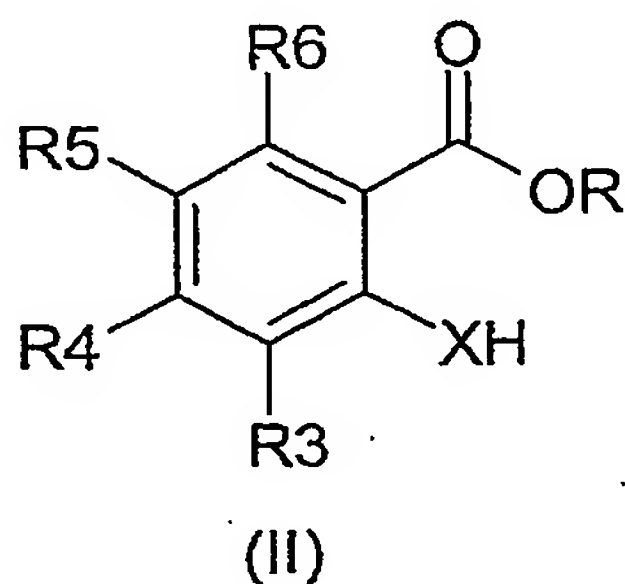
Selon un autre objet, l'invention concerne également la préparation des composés de formule (I) précédemment décrits selon la méthodologie décrite ci-après.

Les composés de formule générale (I) peuvent être notamment préparés selon la voie de synthèse:

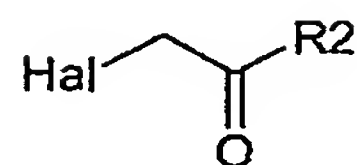
15



1- Addition d'un dérivé d'acide (thio)salicylique de formule (II)



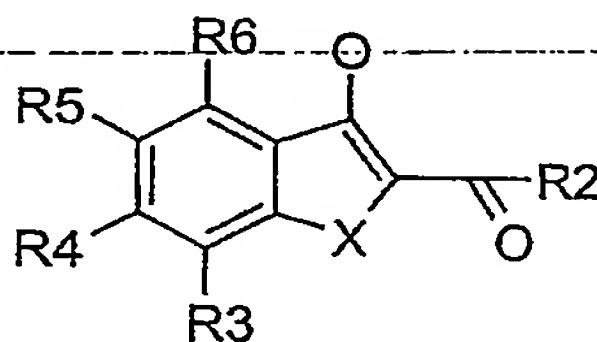
20 dans laquelle R3-R6 et X sont tels que définis précédemment, R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, sur un dérivé de 2-halogénoéthanone de formule (III) :



(III)

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et R2 est tel que défini précédemment, dans un solvant polaire tel que l'éthanol, à une température de -20° à 200°C, plus particulièrement 0-20°C, suivi d'une cyclisation dans un solvant polaire tel que le méthanol, l'eau, le DMF, NMP, DMSO, iPrOH, de préférence le DMF à une température de -20 à 200°C, plus particulièrement 0°-200°C, de préférence en présence d'acétate de sodium,

## 2- Couplage du dérivé obtenu (IV)



(IV)

10 sur un dérivé halogéné de formule (V) :

Hal-R1 (V)

à un équivalent-molaire dans un solvant polaire tel que l'éthanol, le méthanol, l'eau, le DMF, NMP, DMSO, iPrOH, de préférence le DMF, à une température de -20 à 200°C, plus particulièrement 0°-200°C.

15 Le mode d'addition d'un acide salicylique sur un dérivé 2-bromo-acétophenone est notamment décrit par Gayral, Buisson et al dans Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.; FR; 20; 2; 1985; 187-189. L'étape de couplage a été notamment décrite par Blicke dans J. Am. Chem. Soc. ; EN; 71; 1949; 2856-2858.

20 Eventuellement, ledit procédé peut également comprendre l'étape consistant à isoler le produit obtenu.

Dans les réactions décrites ci-après, il peut être nécessaire de protéger les groupes fonctionnels réactifs, par exemples les groupes hydroxy, amino, imino,

thio, carboxy, lorsqu'ils sont souhaités dans le produit final, pour éviter leur participation indésirable dans les réactions. Les groupes de protection traditionnels peuvent être utilisés conformément à la pratique standard, pour des exemples voir T.W. Green et P.G.M. Wuts dans *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991 ; J.F.W. McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

Le composé ainsi préparé peut être récupéré à partir du mélange de la réaction par les moyens traditionnels. Par exemple, les composés peuvent être récupérés en distillant le solvant du mélange de la réaction ou si nécessaire après distillation du solvant du mélange de la solution, en versant le reste dans de l'eau suivi par une extraction avec un solvant organique immiscible dans l'eau, et en distillant le solvant de l'extrait. En outre, le produit peut, si on le souhaite, être encore purifié par diverses techniques, telles que la recristallisation, la reprécipitation ou les diverses techniques de chromatographie, notamment la chromatographie sur colonne ou la chromatographie en couche mince préparative.

Il sera apprécié que les composés utiles selon la présente invention peuvent contenir des centres asymétriques. Ces centres asymétriques peuvent être indépendamment en configuration R ou S. Il apparaîtra à l'homme du métier que certains composés utiles selon l'invention peuvent également présenter une isométrie géométrique. On doit comprendre que la présente invention comprend des isomères géométriques individuels et des stéréoisomères et des mélanges de ceux-ci, incluant des mélanges racémiques, de composés de formule (I) ci-dessus. Ce type d'isomères peuvent être séparés de leurs mélanges, par l'application ou l'adaptation de procédés connus, par exemple des techniques de chromatographie ou des techniques de recristallisation, ou ils sont préparés séparément à partir des isomères appropriés de leurs intermédiaires.

Aux fins de ce texte, il est entendu que les formes tautomériques sont comprises dans la citation d'un groupe donné, par exemple thio/mercapto ou oxo/hydroxy.

Les sels d'additions acides sont formés avec les composés utiles selon l'invention dans lesquels une fonction de base tels qu'un groupe amino, alkylamino ou dialkylamino est présente. Les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques, sont préférés. Les sels sélectionnés sont choisis de façon optimale pour être compatibles avec les

véhicules pharmaceutiques habituels et adaptés pour l'administration orale ou parentérale. Les sels d'addition acide des composés utiles selon cette invention peuvent être préparés par réaction de la base libre avec l'acide approprié, par l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemples, les sels d'addition

5 acide des composés utiles selon cette invention peuvent être préparés soit en dissolvant la base libre dans de l'eau ou dans une solution aqueuse alcoolisée ou des solvants adaptés contenant l'acide approprié et en isolant le sel en évaporant la solution, ou en faisant réagir la base libre et l'acide dans un solvant organique, auquel cas le sel se sépare directement ou peut être obtenu par concentration de

10 la solution. Parmi les acides adaptés pour l'usage dans la préparation de ces sels on trouve acide chlorhydrique, acide bromhydrique, acide phosphorique, acide sulfurique, divers acides carboxyliques et sulfoniques organiques, tels que acide acétique, acide citrique, acide propionique, acide succinique, acide benzoïque, acide tartrique, acide fumarique, acide mandélique, acide ascorbique, acide

15 malique, acide méthanesulfonique, acide toluène-sulfonique, acides gras, adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzènesulfonate, benzoate, propionate de cyclopentane, digluconate, dodécylsulfate, bisulfate, butyrate, lactate, laurate, sulfate de lauryle, malate, hydroiodide, 2-hydroxy-ethanesulfonate, glycéro-phosphate, picrate, pivalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phénylpropionate,

20 thiocyanate, 2-naphtalene-sulfonate, undécanoate, nicotinate, hemisulfate, heptonate, hexanoate, camphorate, camphersulfonate et autres.

Les sels d'addition acide des composés utiles selon cette invention peuvent être régénérés à partir des sels par l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemple, les composés parents utiles selon l'invention peuvent être

25 régénérés à partir de leurs sels d'addition acide par traitement avec un alkali, par exemple une solution de bicarbonate de sodium aqueuse ou une solution d'ammoniac aqueuse.

Les composés utiles selon cette invention peuvent être régénérés à partir de leurs sels d'addition de base par l'application ou l'adaptation de procédés connus.

30 Par exemple, les composés parents utiles selon l'invention peuvent être régénérés à partir de leurs sels d'addition de base par le traitement avec un acide, par exemple un acide chlorhydrique.

Les sels d'addition de base peuvent être formés lorsque le composé utile selon l'invention contient un groupe carboxyle, ou un bioisostère suffisamment

acide. Les bases qui peuvent être utilisées pour préparer les sels d'addition de base comprennent de préférence celle qui produisent, lorsqu'elles sont associées à un acide libre, des sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire des sels dont les cations ne sont pas toxiques pour le patient dans les doses pharmaceutiques des sels, de sorte que les effets inhibiteurs bénéfiques inhérents à la base libre ne soient pas annulés par les effets secondaires imputables aux cations. Les sels pharmaceutiquement acceptables, comprenant ceux dérivés des sels de métal alcalino-terreux, dans la portée de l'invention comprennent ceux dérivés des bases suivantes : hydrure de sodium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de lithium, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de zinc, ammoniac, éthylènediamine, N-méthyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylènediamine, chloroprocaine, diéthanolamine, procaine, N-benzyl-phénéthylamine, diéthylamine, pipérazine, tris(hydroxy-méthyl)-aminométhane, hydroxyde de tétraméthylammonium et analogues.

Les composés utiles selon la présente invention peuvent être facilement préparés, ou formés pendant le processus de l'invention, sous forme de solvates (par exemple hydrates). Les hydrates des composés utiles selon la présente invention peuvent être facilement préparés par la recristallisation d'un mélange de solvant aqueux/organique, en utilisant des solvants organiques tels que dioxan, tétrahydrofuranne ou méthanol.

Les produits de bases ou les intermédiaires peuvent être préparés par l'application ou l'adaptation de procédés connus, par exemple des procédés tels que décrits dans les Exemples de Référence ou leurs équivalents chimiques évidents.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) présentent une activité hypoglycémiant. Ils peuvent réduire l'hyperglycémie, plus particulièrement l'hyperglycémie du diabète non-insulino dépendant.

L'insulinorésistance se caractérise par une réduction de l'action de l'insuline (cf. Presse Médicale, 1997, 26 (n°14), 671-677) et est impliquée dans un nombre important d'états pathologiques, tel que le diabète et plus particulièrement le diabète non-insulino-dépendant (diabète de type II ou NIDDM), la dyslipidémie, et/ou l'obésité, ainsi que certaines complications microvasculaires et macrovasculaires liées au diabète, telles que l'hypertension artérielle, les

processus inflammatoires, l'athérosclérose, la macroangiopathie, la microangiopathie, les rétinopathies et les neuropathies.

A ce sujet, on se rapportera par exemple à Diabètes, vol 37, 1988, 1595-1607 ; *Journal of Diabetes and Its Complications*, 1998, 12, 110-119 ou Horm.

5 Res., 1992, 38, 28-32.

Notamment, les composés de l'invention présentent une forte activité hypoglycémiante.

Les composés de formule (I) sont donc utiles dans le traitement des pathologies associées à une hyperglycémie.

10 La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, un composé selon l'invention.

~~Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être présentées~~  
sous des formes destinées à l'administration par voie parentérale, orale, rectale,  
15 permuqueuse ou percutanée.

Elles seront donc présentées sous forme de solutés ou de suspensions injectables ou flacons multi-doses, sous forme de comprimés nus ou enrobés, de dragées, de capsules, de gélules, de pilules, de cachets, de poudres, de suppositoires ou de capsules rectales, de solutions ou de suspensions, pour  
20 l'usage percutané dans un solvant polaire, pour l'usage permuqueux.

Les excipients qui conviennent pour de telles administrations sont les dérivés de la cellulose ou de la cellulose microcristalline, les carbonates alcalino-terreux, le phosphate de magnésium, les amidons, les amidons modifiés, le lactose pour les formes solides.

25 Pour l'usage rectal, le beurre de cacao ou les stéarates de polyéthylèneglycol sont les excipients préférés.

Pour l'usage parentéral, l'eau, les solutés aqueux, le sérum physiologique, les solutés isotoniques sont les véhicules les plus commodément utilisés.

La posologie peut varier dans les limites importantes (0.5 mg à 1000 mg) en  
30 fonction de l'indication thérapeutique et de la voie d'administration, ainsi que de l'âge et du poids du sujet.

Dans le diabète non insulino-dépendant, chez l'homme, l'hyperglycémie est la résultante de deux défauts majeurs : une altération de la sécrétion d'insuline et une diminution de l'efficacité de l'insuline au niveau de trois sites (foie, muscles et tissus adipeux).

5 Les composés de la présente invention, en augmentant la sécrétion insulino-que par les cellules  $\beta$  pancréatiques, sont donc susceptibles d'améliorer la glycémie des patients diabétiques non insulino-dépendants.

Les exemples suivants illustrent l'invention, sans toutefois la limiter.

10

#### I. Préparation des composés de formule (I)

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

15

#### Exemple de préparation de composé de formule (I)

##### *Préparation de 2-Ethoxycarbonylméthylsulfanyl-benzoate de sodium*

20

A 30 g (0.189 mol) d'acide thiosalicylique  $C_7H_6O_2S$  dans 180 ml d'éthanol sont ajoutés 21,580 ml (0.191 mol) d'éthyle bromoacétate et 15,960 g (0.195 mol) d'acétate de sodium. La réaction est mélangée pendant 1 hr à température ambiante. Le mélange est dilué à l'eau et le composé filtré, lavé à l'eau, séché pour obtenir 44,61 g (0.186 mol, 98.2 %) d'un solide blanc (utilisé tel quel pour l'étape suivante).

25

A 37,4 g (0.156 mol) du produit brut dans 200 ml DMF sont ajoutés 25,590 g (0.312 mol) d'acétate de sodium. La réaction est portée au reflux pendant 1 h. Le mélange est dilué à l'eau et le précipité formé est lavé à l'eau, séché sous vide puis solubilisé dans 200 ml de butanol. On ajoute 46,3 ml (0.156 mol) d'éthanolate de sodium. La réaction est agitée 1h à température ambiante, le produit est filtré, lavé au butanol puis séché pour obtenir 25.5 g (0.103 mol, 66,1 %) de  $C_{11}H_9NaO_3S$ .

30

*Préparation de 3-(3,3-Diméthyl-2-oxo-butoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle*

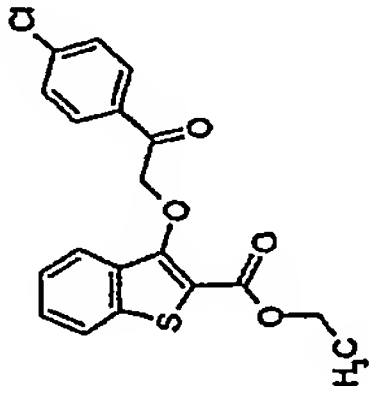
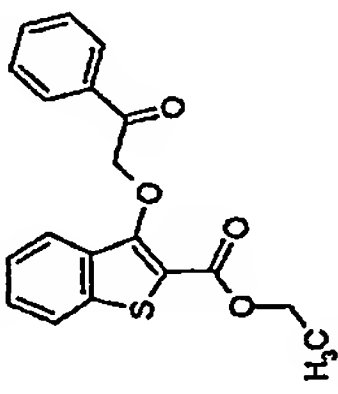
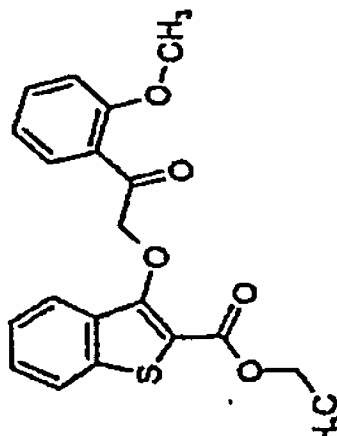
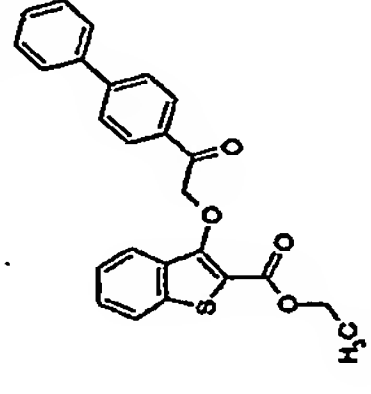
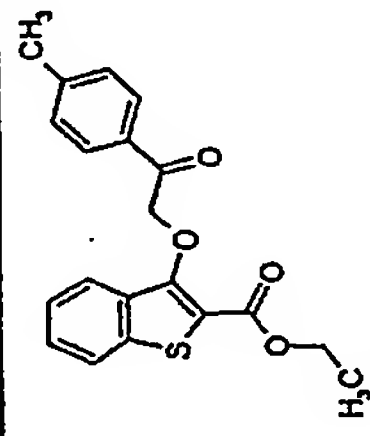
5 A 22,22 g (90.972 mmol) de  $C_{11}H_9NaO_3S$  dans 250 ml de DMF sont ajoutés une pincée de cristaux de NaI puis 15,610 ml (113.715 mmol) de 1-bromopinacolone. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées à l'eau, solution saturée NaCl, séchées sur  $Na_2SO_4$  puis concentrées pour donner 27 g (0.084 mol, 84%) d'une poudre blanche.

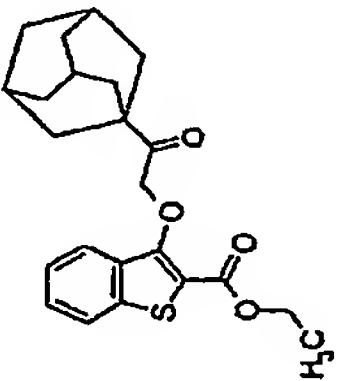
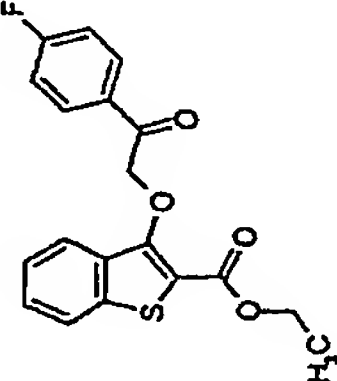
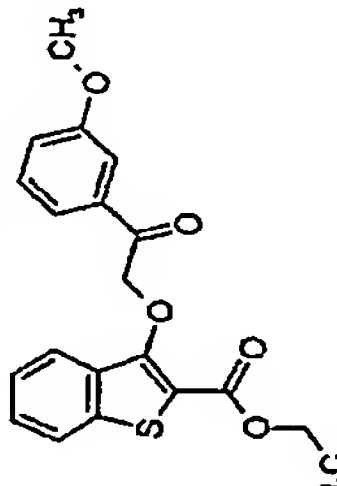
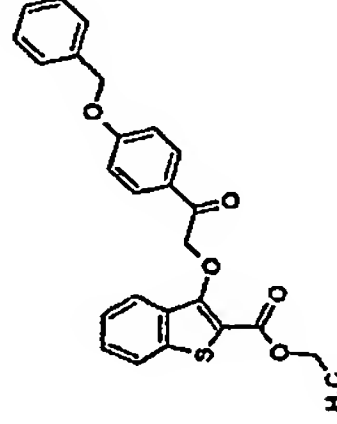
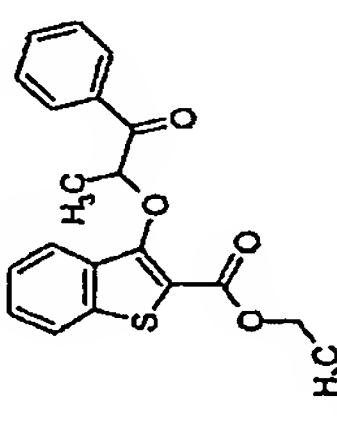
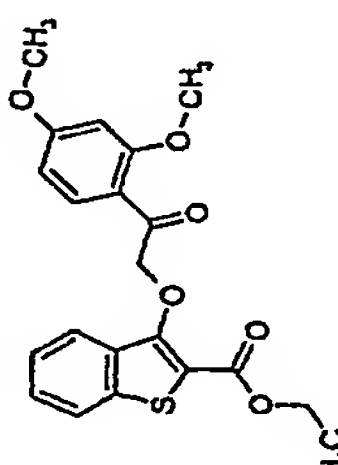
10

A titre d'exemple, les composés listés dans le tableau A ont été préparés selon les modes opératoires décrits ci-avant.

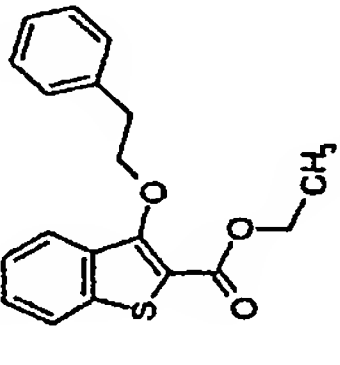
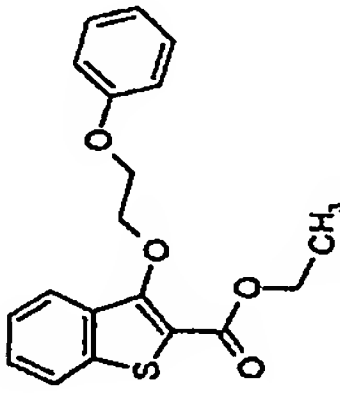
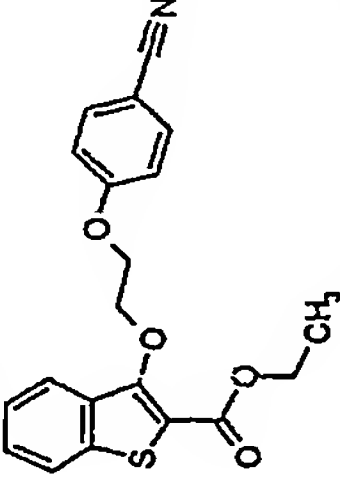
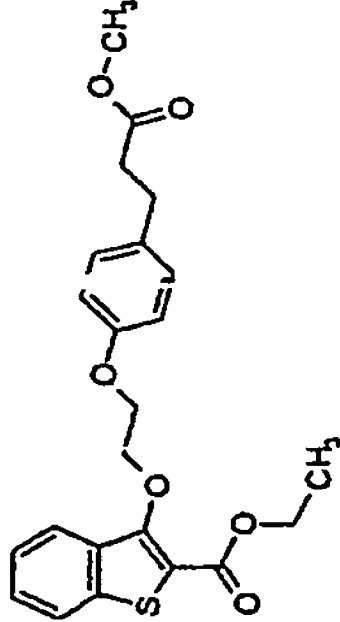
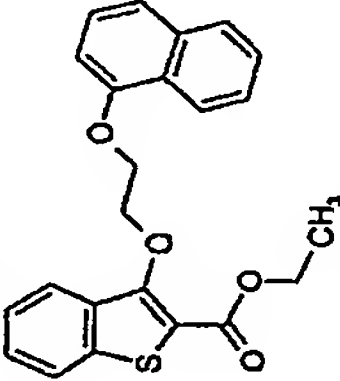
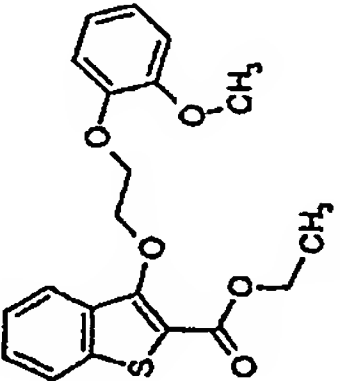
---

15 On a rassemblé dans le tableau A les formules et caractéristiques des composés de formule (I).

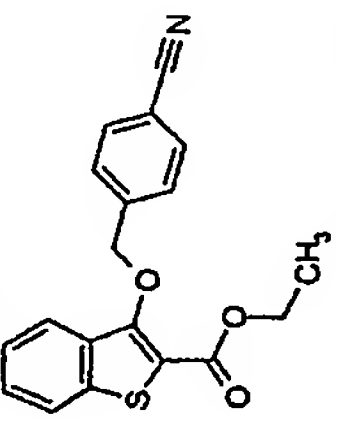
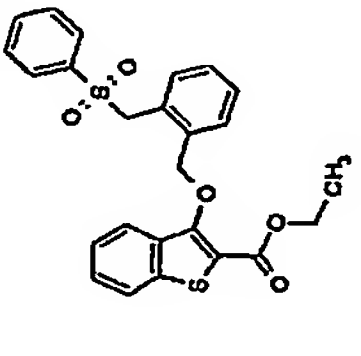
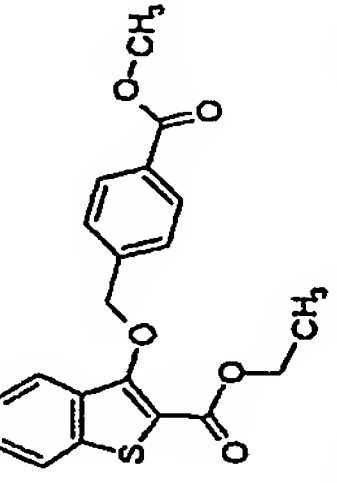
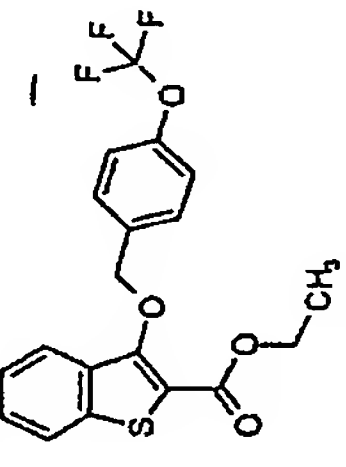
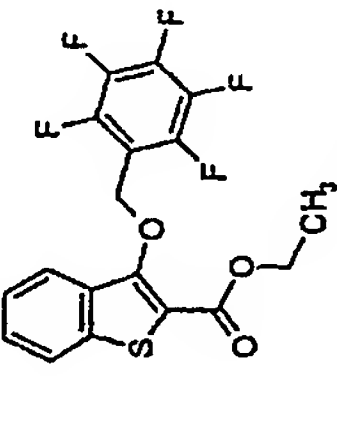
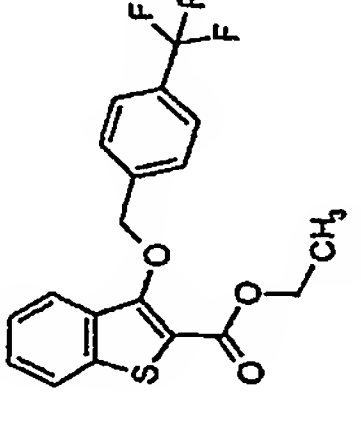
Produits	Structure	Formule	Poids moléculaire (g.mol <sup>-1</sup> )	MS	Pureté (%)	Tr (Min)	<sup>1</sup> H RMN 200 MHz DMSOd6 (δ ppm)
1		C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>4</sub> S	374,85	M+1=375	85,6	4,94	
2		C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> S	340,40	M+1=341	86	3,22	
3		C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> S	370,43	M+1=371	94	3,38	
4		C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> S	416,50	M+1=417	83	8,27	
5		C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> S	354,43	M+1=355	89,1	4,06	

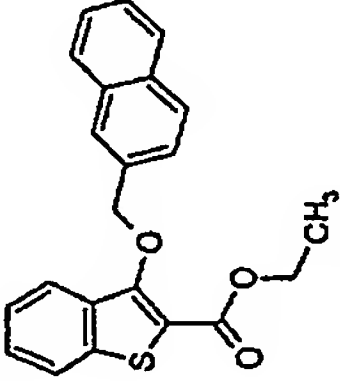
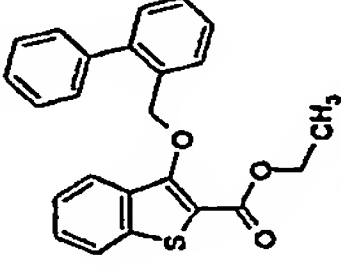
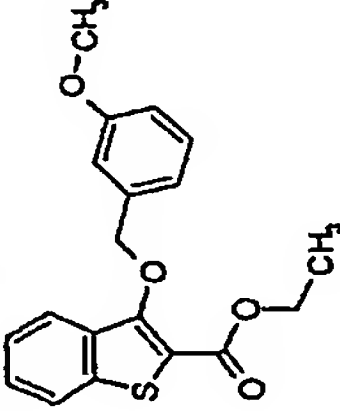
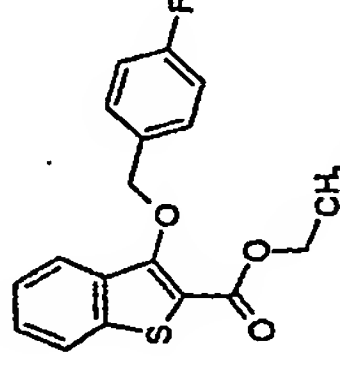
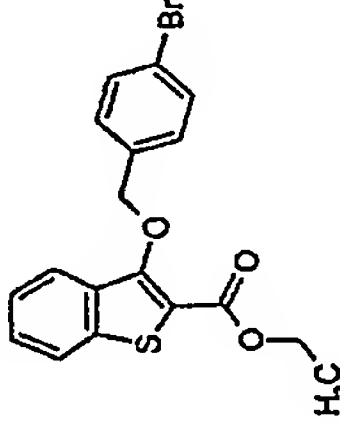
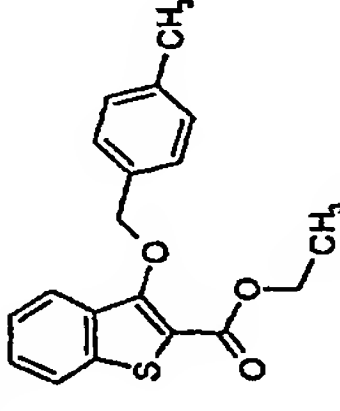
6		$C_{23}H_{26}O_4S$	398,53	M+1=399	92,2	1,27	
7		$C_{19}H_{15}FO_4S$	358,39	M+1=359	94,2	3,33	
8		$C_{20}H_{18}O_5S$	370,43	M+1=371	94,6	3,62	
9		$C_{26}H_{22}O_5S$	446,53	M+1=447	94	7,25	
10		$C_{20}H_{18}O_4S$	354,43	M+1=355	89	3,82	
11		$C_{21}H_{20}O_6S$	400,45	M+1=401	95,6	3,44	

12		$C_{17}H_{20}O_4S$	320,41					
13		$C_{23}H_{18}O_4S$	390,46	M+1=391	88,4	6,02		
14		$C_{20}H_{16}Cl_2O_5S$	439,32	M+1=439	89,8	5,95		
15		$C_{28}H_{21}FO_5S$	464,52	M+1=465	84,7	6,37		
16		$C_{11}H_{10}O_3S$	222,26				1,31 (tr,3H) 4,34 (q,2H) 7,44 (m, 2H) 7,91 (m,2H) 10,58 (s,1H)	
17		$C_{19}H_{17}FO_4S$	360,41	M+1=361	98,8	4,46	1,34(t,3H) 4,35(m,4H) 4,66(t,2H) 6,88(m,2H) 7,14(m,2H) 7,55(m,2H) 7,99(m,2H)	

18		$C_{19}H_{18}O_3S$	326,42	M+1=327	86	5,96	1,35(t,3H) 3,16(t,2H) 4,37(q,2H) 4,55(t,2H) 7,39(m,8H) 8,01(m,1H)
19		$C_{19}H_{18}O_4S$	342,42	M+1=343	91,2	4,62	1,36(t,3H) 4,36(m,4H) 4,68(t,2H) 6,98(m,3H) 7,34(m,4H) 8,01(m,2H)
20		$C_{20}H_{17}NO_4S$	367,43		91,5	3,19	1,32(t,3H) 4,33(q,2H) 4,47(t,2H) 4,68(t,2H) 7,11(m,2H) 7,81(m,6H)
21		$C_{23}H_{24}O_6S$	428,51	M+1=429	94,9	4,46	1,14(t,3H) 2,42(t,2H) 2,62(t,2H) 4,12(q,2H) 4,46(t,2H) 6,88(q,4H) 7,40(m,2H) 7,79(m,2H)
22		$C_{23}H_{20}O_4S$	392,48	M+1=393	80	5,5	1,50(t,3H) 4,52(q,2H) 4,76(m,2H) 5,06(m,2H) 7,23(m,1H) 7,67(m,5H) 8,17(m,5H)
23		$C_{20}H_{20}O_5S$	372,44	M+1=373	96,6	3,66	1,19(t,3H) 3,63(s,3H) 4,17(q,2H) 4,50(m,2H) 6,84(m,4H) 7,44(m,2H) 7,87(m,2H)

24		$C_{21}H_{22}O_4S$	370,47	M+1=371	59	3,66	1,56(t,3H) 2,12(s,3H) 2,77(s,3H) 4,57(m,4H) 4,94(m,2H) 7,03(m,2H) 7,28(t,1h) 7,82(m,2H) 8,21(m,2H)
25		$C_{25}H_{19}NO_3S$	413,50	M+1=414	77,4	4,94	1,37(t,3H) 4,38(q,2H) 5,46(s,2H) 7,69(m,12H)
26		$C_{20}H_{20}O_5S$	372,44	M+1=373	88,7	3,68	1,15(t,3H) 3,94(m,2H) 4,16(m,4H) 5,25(d,1H) 6,80(m,3H) 7,12(m,2H) 7,40(m,2h) 7,79(m,2H)
27		$C_{20}H_{20}O_4S$	356,44	M+1=357	84,9	6,49	1,45(t,3H) 2,38(t,2H) 4,37(m,4H) 4,59(t,2H) 7,07(m,3h) 7,43(m,4H) 8,09(m,2H)
28		$C_{19}H_{15}NO_3S$	337,40	M+1=338	94,8	3,22	
29		$C_{18}H_{15}NO_3S$	337,40	M+1=338	37,4	2,24	1,34(t,3H) 4,66(q,2H) 5,43(s,2H) 7,67(m,3H) 8,02(m,5H)

30		$C_{19}H_{15}NO_3S$	337,40	M+1=338	94,3	3,45	1,33(t,3H) 4,39(q,2H) 5,48(s,2H) 7,59(m,3H) 7,92(m,5H)
31		$C_{25}H_{22}O_5S_2$	466,58	M+1=467	99	3,48	1,49(t,3H) 4,51(q,2H) 5,10(s,2H) 5,51(s,2H) 7,88(m,12H)
32		$C_{20}H_{18}O_5S$	370,43	M+1=371	92,4	4,83	1,29(t,3H) 3,86(s,3H) 4,34(q,2H) 5,42(s,2H) 7,66(m,5H) 8,01(m,3H)
33		$C_{19}H_{15}F_3O_4S$	396,39	M+1=397	49,9	6,93	
34		$C_{18}H_{11}F_5O_3S$	402,34	M+1=403	98,9	6,34	1,15(m,3H) 4,18(m,2H) 5,31(s,2H) 7,54(m,4H)
35		$C_{19}H_{15}F_3O_3S$	380,39	M+1=381	79,6	6,49	

36		$C_{22}H_{18}O_3S$	362,45	M+1=363	92,3	8,09	
37		$C_{24}H_{20}O_3S$	388,49	M+1=389	74,5	2,56	
38		$C_{19}H_{18}O_4S$	342,42	M+1=343	85,2	4,64	1,28(t,3H) 3,71(s,3H) 4,29(q,2H) 5,28(s,2H) 7,06(m,3H) 7,27(m,3H) 7,92(m,2H)
39		$C_{18}H_{15}FO_3S$	330,38	M+1=331	85,2	4,68	1,48(t,3H) 4,69(q,2H) 5,48(s,2H) 7,39(m,2H) 7,73(m,4H) 7,98(m,2H)
40		$C_{18}H_{15}BrO_3S$	391,29		89,8	3,59	1,42(t,3H) 4,43(q,2H) 5,43(s,2H) 7,63(m,8H)
41		$C_{19}H_{18}O_3S$	326,42	M+1=327	79,7	6,21	1,36(t,3H) 2,34(s,2H) 4,40(q,2H) 5,33(s,2H) 7,41(m,8H)



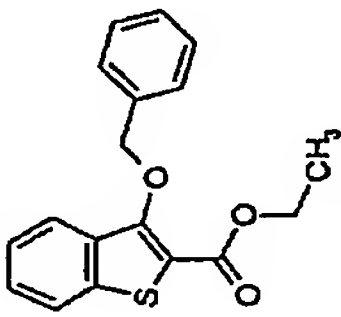
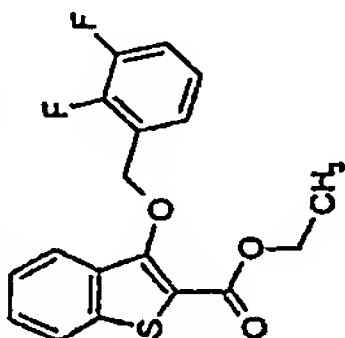
42		$C_{18}H_{16}O_3S$	312,39	$M+1=313$	67,3	4,8	
43		$C_{18}H_{14}F_2O_3S$	348,37				1,28(t,3H) 4,26(q,2H) 5,36(s,2H) 7,28(m,5H) 7,69(m,2H)

Tableau A : Hewlett Packard LC/MSD (Simple Quad)- Orthogonal Spray - Source APCI,  
Chaine HP Séries 1100 avec barette de diodes.

## II. – RÉSULTATS BIOLOGIQUES

### Test de sécrétion d'insuline

selon la méthode décrite dans *Endocrinology*, 1992 vol.130 (1) pp.167-178

5

Les composés selon l'invention ont été testés à  $10^{-5}$  M.

On a rassemblé les activités insulino-sécrétrices dans le tableau B.

Produits	SEC INS1
3	320%
7	257%
8	252%
10	225%
11	258%
12	230%
13	240%
29	249%

Tableau B

10

### Etude de l'activité sur îlots isolés de rats

Effet des composés chimiques sur la sécrétion d'insuline en fonction de la concentration de glucose, *in vitro*, dans des îlots de Langerhans isolés en incubation statique (tableau C):

15 Les îlots de Langerhans obtenus par digestion du tissu pancréatique exocrine par la collagénase, puis purifiés sur gradient de Ficoll, sont incubés 90 minutes en présence de deux concentrations de glucose (2.8 mM ou 8 mM), en présence ou en l'absence du composé chimique. La sécrétion d'insuline est dosée par RIA dans le milieu d'incubation.

20 La potentialité des différents composés chimiques à stimuler la sécrétion d'insuline est estimée par le calcul du facteur de stimulation\*.

Un composé stimule la sécrétion d'insuline si ce facteur est supérieur ou égal à 130% pour une dose de glucose donnée.

\*NB : Facteur de stimulation =  $\frac{(G + \text{produit}) * 100}{G}$

où :

- G= Sécrétion d'insuline (pmol/min.îlot)  
en présence de glucose seul

- 5      ○ G+Produit= Sécrétion d'insuline (pmol/min.îlot)  
en présence de la même concentration en glucose et du composé chimique testé.

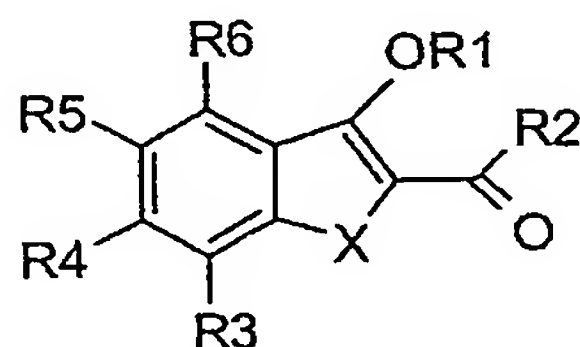
Produit	Dose	Facteur de stimulation de la sécrétion d'insuline	
		Produit+G2,8mM	Produit+G8 mM
12	10 <sup>-6</sup> M	90%	189%
	10 <sup>-5</sup> M	93%	186%

Tableau C : Facteur de stimulation de la sécrétion d'insuline.

- 10 Les composés selon l'invention sont donc des insulinosécréteurs en réponse au glucose. Ils permettent donc d'éviter le risque d'hypoglycémie, contrairement aux composés hypoglycémiants usuels dont l'effet hypoglycémiant ne dépend pas de la concentration de glucose dans l'organisme.

# REVENDECATIONS

1. Composés de formule générale (I) :



(I)

5 dans laquelle :

X= O, S ;

R1 est choisi parmi :

- Alk-COOH,
- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Ar,
- 10 - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Het,
- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Alk,
- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Cycloalkyle,
- Alk-C(=O)NRR',
- Alk-(O)<sub>m</sub>-Ar,
- 15 - Alk-O-Alk,
- Alk-O-Alk-Ar,
- Alk-O-Het ;

R2 est choisi parmi -OH, -OAlk, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -OAr, -OHet, -OCycloalkyle ;

20 R7 est choisi parmi H, -Alk ;

R8 est choisi parmi

-H ;

-Alk' ou -Cycloalkyle,

où Alk' ou Cycloalkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes

25 choisis parmi -OAlk, -CN, -OHet, -OH, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Ar, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Cycloalkyle, -COOH, -NO<sub>2</sub> ;

-Ar' ou Het',

où Ar' ou Het' est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi Hal, -OAlk, -OH, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -AlkAr, -COOH, -NRR', -Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Ar, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Cycloalkyle, NO<sub>2</sub> ;

- 5 ou R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle azoté de 5 à 10 atomes ;

R3, R4, R5, R6 égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NRR', -NO<sub>2</sub> ;

- 10 où dans les définitions de R1-R8 :

chacun des Alk, égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -NRR', -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -Het, -NO<sub>2</sub> ;

- 15 chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -NRR', -Het, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-Ar; -S(O)<sub>n</sub>Alk;

R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;

- 20 m= 0 ou 1 ;  
n=0, 1 ou 2 ;

ainsi que leurs stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement acceptables,

- 25 à l'exception des composés pour lesquels :

1) R1 = CH<sub>2</sub>Phényle, éventuellement substitué par -NO<sub>2</sub> ou -OMe,  
R2 = -OMe, -OEt ou -OH, R3, R6 = H, R4, R5 = H ou -OMe,  
X = O ou S, ou

- 30 2) R1 = -CH<sub>2</sub>-C(=O)Me, R3, R4, R5, R6 = H, X=O et R2 = -OEt ou X=S et R2 = -OMe ;

- 3)  $R_1 = -CH_2-CO_2Et$ ,  $R_2 = -OEt$ ,  $R_3, R_4, R_6 = H$ ,  $X = O$  et  $R_5 = -NH_2$  ou  $-NO_2$ ; ou  $R_1 = -CH_2-CO_2Me$ ,  $R_3, R_4, R_5, R_6 = H$ ,  $R_2 = -OMe$  et  $X = O$  ou  $S$ , ou  $R_2 = -OH$  et  $X = S$ ; ou

$R_1 = -CH_2CO_2H$ ,  $R_3, R_4, R_5, R_6 = H$ ,  $R_2 = OH$  et  $X = S$ ;

5

- 4)  $R_1 = -CH_2-Phényle$ ,  $R_2 = -NH_2$ ,  $X = O, S$  et  $R_5 = -OMe$ , ou  $X = O$  et  $R_5 = Phényle$ .

2. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1 dans laquelle :

10

$R_2 = -OEt$  et  $X = S$ , et

$R_1$  est choisi parmi :

15

- $Alk-COOH$ ,
- $Alk-C(=O)-(O)_m-Ar$ ,
- $Alk-C(=O)-(O)_m-Het$ ,
- $Alk-C(=O)-(O)_m-Alk$ ,
- $Alk-C(=O)-(O)_m-Cycloalkyle$ ,
- $Alk-C(=O)NRR'$ ;
- $Alk-(O)_m-Ar$ ,
- $Alk-O-Alk$ ,
- $Alk-O-Alk-Ar$ ,
- $Alk-O-Het$ .

20

$R_3, R_4, R_5, R_6$  égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi  $H$ ,  $-Hal$ ,  $-OH$ ,  $-Alk$ ,  $-OAlk$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NRR'$ ,  $-NO_2$  ;

où dans les définitions de  $R_1-R_8$  :

25

chacun des  $Alk$ , égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi  $-Hal$ ,  $-OAlk$ ,  $-Ar$ ,  $-OAlkAr$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-OAr$ ,  $-CF_3$ ,  $-COOH$ ,  $-NRR'$ ,  $-C(=O)-(O)_mAlk$ ,  $-Het$ ,  $-NO_2$  ;

30

où chacun des  $Ar$ , égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi  $-Hal$ ,  $-OAlk$ ,  $-Alk$ ,  $-Ar$ ,  $-OAlkAr$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-OAr$ ,  $-CF_3$ ,  $-AlkAr$ ,  $-COOH$ ,  $-C(=O)-(O)_mAlk$ ,  $-Alk-C(=O)-(O)_mAlk$ ,  $-NRR'$ ,  $-Het$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_n-Ar$ ,  $-S(O)_nAlk$ ;

$R, R'$  sont choisis indépendamment parmi  $H, Alk$  ;

$m = 0$  ou  $1$  ;

$n=0, 1$  ou  $2$  ;

ainsi que leurs stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement acceptables.

5 3. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1 dans laquelle :

$X=O, S$  ;

R1 est choisi parmi :

- Alk-COOH,
- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Ar,
- 10 - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Het,
- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Alk,
- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Cycloalkyle,
- Alk-C(=O)-NRR',

- Alk-(O)<sub>m</sub>-Ar,

15 - Alk-O-Alk,

- Alk-O-Alk-Ar,

- Alk-O-Het ;

R2=-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> où

20 R<sup>7</sup> est choisi parmi H, -Alk ;

R<sup>8</sup> est choisi parmi

-Alk' ou -Cycloalkyle,

où Alk' ou Cycloalkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OAlk, -CN, -OHet, -OH, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Ar,

25 -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Cycloalkyle, -COOH, -NO<sub>2</sub> ;

-Ar' ou Het' ;

où Ar' ou Het' est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi Hal, -OAlk, -OH, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -AlkAr, -COOH, -NRR', -Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Ar, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Cycloalkyle, NO<sub>2</sub> ;

30 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NRR', -NO<sub>2</sub> ;

où chacun des Alk, égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -NRR', -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -Het, -NO<sub>2</sub>;

5 où chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -NRR', -Het, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-Ar; -S(O)<sub>n</sub>Alk;

R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk;

10 m= 0 ou 1 ;

n=0, 1 ou 2 ;

X= O, S ;

R1 est choisi parmi :

- Alk-COOH,

15 - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Ar,

- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Het,

- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Alk,

- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Cycloalkyle,

-Alk-C(=O)NRR',

20 - Alk-(O)<sub>m</sub>-Ar,

- Alk-O-Alk,

- Alk-O-Alk-Ar,

- Alk-O-Het ;

ainsi que leurs stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement

25 acceptables,

4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> =H.

30 5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle X=S.

6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R<sub>2</sub>= -OAlk.

7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle  $m=0$ .

5 8. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle  $R_2 = -NR_7R_8$ ,

où

$R_7 = H$  ou Alk et

10  $R_8 = -Alk'$  éventuellement substitué par  $-C(=O)-OAlk$ ,  $-Het'$ ,  $-Ar'$  éventuellement substitué par  $-Hal$ ,  $-C(=O)OAlk$ ,  $-Alk-C(=O)OAlk$ .

9. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle :

15  $R_1 = -CH_2-COOH$ ,  $-CH_2-C(=O)-(O)_m-Ar$ ,  $-CH_2-C(=O)-(O)_m-Het$ ,  
 $-CH_2-C(=O)-(O)_m-Alk$ ,  $-CH_2-C(=O)NRR'$ ,  $-CH_2-(O)_m-Ar$ ,  $-CH_2-O-Alk$ ,  $-CH_2-O-Alk-Ar$ ,  
 $-CH_2-O-Het$  où

Ar est éventuellement substitué par ou plusieurs groupes choisis parmi Hal,  $-OAlk$ ,  $-Ar$ ,  $-Alk$ ,  $-O-Alk-Ar$ ,  $-C(=O)-(O)_m-Alk$ ,  $-Alk-C(=O)-(O)_mAlk$ ,  $-S(O)_n-Ar$ ,  $-S(O)_n-Alk$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,

20 où  $m=0$  ou 1,  $n=2$ .

10. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des 1 à 8 précédentes dans laquelle  $R_1 = -CH_2-C(=O)-Ar$ ,  $-CH_2-C(=O)-Alk$ ,  $-(CH_2)_{m'}-(O)_m-Ar$ , où

25 Ar est éventuellement substitué par ou plusieurs groupes choisis parmi Hal,  $-OAlk$ ,  $-Ar$ ,  $-Alk$ ,  $-O-Alk-Ar$ ,  $-C(=O)-(O)_m-Alk$ ,  $-Alk-C(=O)-(O)_mAlk$ ,  $-S(O)_n-Ar$ ,  $-S(O)_n-Alk$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,

où  $m=0$  ou 1,  $m'=1$  ou 2,  $n=2$ .

30 11. Composés de formule (I) selon la revendication 10 dans laquelle  $m'=2$  quand  $m=1$ .

12. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle Ar = phényle.

13. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle  $R1 = -CH_2-C(=O) Alk$ .

5 14. Composés de formule (I) selon la revendication 13 dans laquelle  $Alk = -CMe_3$ .

15. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 dans laquelle  $R1 = -CH_2-C(=O)-Phényle$  ou  $-CH_2-Phényle$ , où Phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi  $-Hal$ ,  $-OAlk$ ,  $-CN$ .

10

16. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes choisis parmi :

3-[2-(4-Chloro-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;

3-(2-Oxo-2-phényl-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;

15 3-[2-(2-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

3-(2-Biphényl-4-yl-2-oxo-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

3-(2-Oxo-2-*p*-tolyl-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

3-(2-Adamantan-1-yl-2-oxo-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

3-[2-(4-Fluoro-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;

20 3-[2-(3-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

3-[2-(4-Benzoyloxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

3-(1-Méthyl-2-oxo-2-phényl-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

3-[2-(2,4-Diméthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

25 3-(3,3-Diméthyl-2-oxo-butoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

3-(2-Naphthalèn-2-yl-2-oxo-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;

3-[2-(2,3-Dichloro-4-méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

3-[2-(2-Benzoyloxy-5-fluoro-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate

30 d'éthyle ;

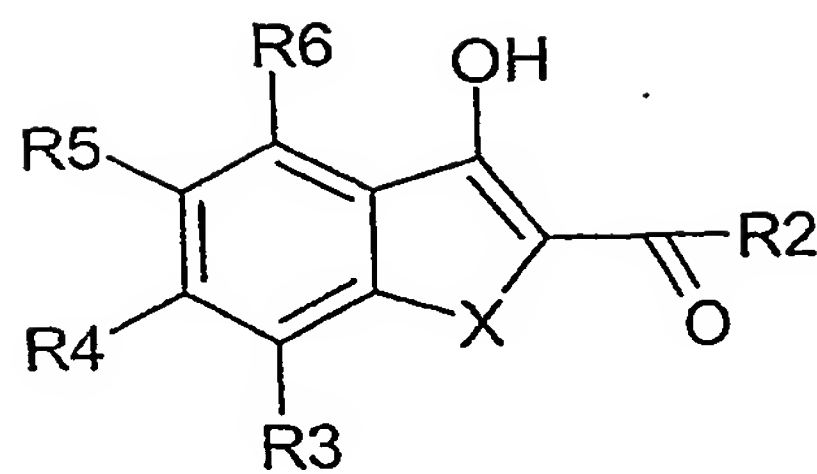
3-Hydroxy-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

3-[2-(4-Fluoro-phénoxy)-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

3-Phenéthoxy-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

3-(2-Phénoxy-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;

- 3-[2-(4-Cyano-phénoxy)-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
3-{2-[4-(2-Méthoxycarbonyl-éthyl)-phénoxy]-éthoxy}-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;  
3-[2-(Naphthalen-1-yloxy)-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;  
5 3-[2-(2-Méthoxy-phénoxy)-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
3-[2-(2,3-Diméthyl-phénoxy)-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;  
3-(2'-Cyano-biphényl-4-ylméthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;  
3-(2-Hydroxy-3-phénoxy-propoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;  
3-(3-Phénoxy-propoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;  
10 3-(2-Cyano-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
3-(3-Cyano-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;  
3-(4-Cyano-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;  
3-(2-Benzenesulfonylméthyl-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;  
3-(4-Méthoxycarbonyl-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
15 3-(4-Trifluorométhoxy-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
3-Pentafluorophénylméthoxy-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
3-(4-Trifluorométhyl-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle;  
3-(Naphthalen-2-ylméthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
3-(Biphényl-2-ylméthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
20 3-(3-Méthoxy-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
3-(4-Fluoro-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
3-(4-Bromo-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
3-(4-Méthyl-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
3-Benzyloxy-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
25 3-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle ;  
ainsi que les formes stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement acceptables.
17. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque  
30 des revendications précédentes comprenant l'étape consistant à mettre en œuvre :  
un composé de formule (IV)



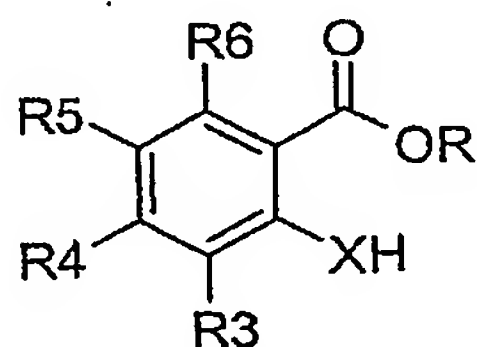
(IV)

avec un dérivé halogéné de formule (V) :



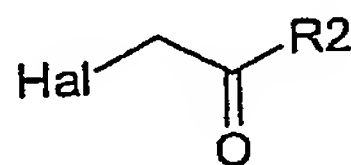
où R1-R6 sont définis comme dans l'une quelconque des revendications précédentes à un équivalent molaire dans un solvant polaire, à une température de -20° à 200°C.

18. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 17 pour lequel le composé de formule (IV) est obtenu par addition d'un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle R3-R6 et X sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 16, R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, sur un dérivé de 2-halogénoéthanone de formule (III) :

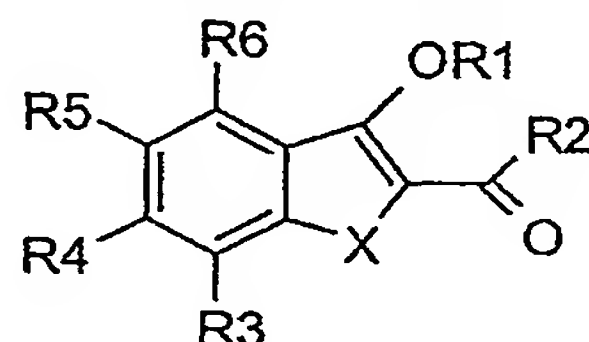


(III)

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et R2 est tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 16, dans un solvant polaire, à une température de -20° à 200°C, suivi d'une cyclisation dans un solvant polaire à une température de -20 à 200°C.

19. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 17 ou 18, pour lequel ledit solvant polaire est choisi parmi : l'éthanol, le méthanol, l'eau, le DMF, NMP, DMSO, iPrOH.

5 20. Compositions pharmaceutiques comprenant les composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

X= O, S ;

R1 est choisi parmi :

- 10
- Alk-COOH,
  - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Ar,
  - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Het,
  - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Alk,
  - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Cycloalkyle,
- 15
- Alk-C(=O)NRR',
  - Alk-(O)<sub>m</sub>-Ar,
  - Alk-O-Alk,
  - Alk-O-Alk-Ar,
  - Alk-O-Het ;

20

R2 est choisi parmi -OH, -OAlk, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -OAr, -OHet, -OCycloalkyle ;

R7 est choisi parmi H, -Alk ;

R8 est choisi parmi

-H ;

25

-Alk' ou -Cycloalkyle,

où Alk' ou Cycloalkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OAlk, -CN, -OHet, -OH, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Ar, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Cycloalkyle, -COOH, -NO<sub>2</sub> ;

-Ar' ou Het',

où Ar' ou Het' est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi Hal, -OAlk, -OH, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -AlkAr, -COOH, -NRR', -Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Ar, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Cycloalkyle, NO<sub>2</sub> ;

ou R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle azoté de 5 à 10 atomes ;

R3, R4, R5, R6 égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NRR', -NO<sub>2</sub> ;

où dans les définitions de R1-R8 :

chacun des Alk, égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -NRR', -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -Het, -NO<sub>2</sub> ;

chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -NRR', -Het, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-Ar; -S(O)<sub>n</sub>Alk;

R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;

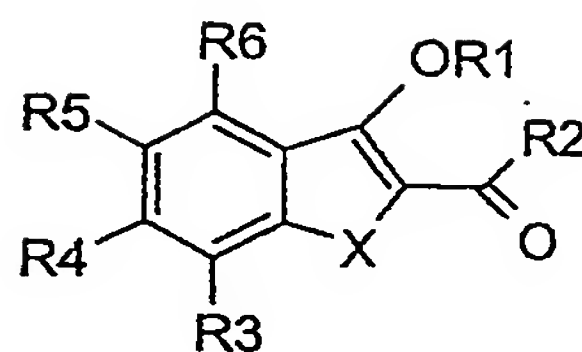
m= 0 ou 1 ;

n=0, 1 ou 2 ;

ainsi que leurs stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement acceptables.

21. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 17 où X, R1-R6 sont tels que définis selon l'une quelconque des revendications 2 à 16.

22. Utilisation des composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

$X = O, S$  ;

R1 est choisi parmi :

- 5
- Alk-COOH,
  - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Ar,
  - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Het,
  - Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Alk,
- 
- 10
- Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>-Cycloalkyle,
  - Alk-C(=O)NRR',
  - Alk-(O)<sub>m</sub>-Ar,
  - Alk-O-Alk,
  - Alk-O-Alk-Ar,
  - Alk-O-Het ;

15

R2 est choisi parmi -OH, -OAlk, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -OAr, -OHet, -OCycloalkyle ;

R7 est choisi parmi H, -Alk ;

R8 est choisi parmi

-H ;

20

-Alk' ou -Cycloalkyle,

où Alk' ou Cycloalkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OAlk, -CN, -OHet, -OH, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Ar, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Cycloalkyle, -COOH, -NO<sub>2</sub> ;

-Ar' ou Het',

25

où Ar' ou Het' est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi Hal, -OAlk, -OH, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -AlkAr, -COOH, -NRR', -Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Ar, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Het, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Cycloalkyle, NO<sub>2</sub> ;

ou R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle azoté de 5 à 10 atomes ;

5 R3, R4, R5, R6 égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NRR', -NO<sub>2</sub> ;

où dans les définitions de R1-R8 :

chacun des Alk, égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -NRR', -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -Het, 10 -NO<sub>2</sub> ;

chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF<sub>3</sub>, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -Alk-C(=O)-(O)<sub>m</sub>Alk, -NRR', -Het, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-Ar, -S(O)<sub>n</sub>Alk;

15 R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;

m= 0 ou 1 ;

n=0, 1 ou 2 ;

ainsi que leurs stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement acceptables,

20 pour la fabrication d'un médicament pour réduire l'hyperglycémie.

23. Utilisation selon la revendication 22 pour laquelle ledit médicament est pour traiter le diabète.

25 24. Utilisation selon la revendication 22 ou 23 pour laquelle ledit médicament est pour traiter le diabète non insulino-dépendant.

25. Utilisation selon la revendication 22, 23 ou 24 pour laquelle ledit médicament est pour traiter la dyslipidémie et/ou l'obésité.

30

26. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 25, pour laquelle ledit médicament est pour traiter et/ou prévenir les complications microvasculaires et macrovasculaires liées au diabète.

27. Utilisation selon la revendication 26 pour laquelle lesdites complications microvasculaires et macrovasculaires sont choisies parmi l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, les processus inflammatoires liés au diabète, la microangiopathie, la macroangiopathie, les rétinopathies et les neuropathies.

5

28. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 27 où X, R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> sont tels qu'ils sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 16.

---



6 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

☎ N° Indigo 0 825 83 85 87  
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1/1

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)	BFF 03P0264
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	03 13612

### TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Composés antidiabétiques contenant des dérivés Benzofuranes, Benzothiophènes.

### LE(S) DEMANDEUR(S) :

MERCK SANTE

### DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1	Nom	MOINET		
	Prénoms	Gérard		
Adresse	Rue	15, rue Lamartine		
	Code postal et ville	91400 ORSAY	FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)				
2	Nom	LERICHE		
	Prénoms	Caroline		
Adresse	Rue	53, rue de l'Abbé Carton		
	Code postal et ville	75014 PARIS	FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)				
3	Nom	KERGOAT		
	Prénoms	Micheline		
Adresse	Rue	5, Villa des Bois		
	Code postal et ville	91440 BURES SUR YVETTE	FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)				

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)  
DU (DES) DEMANDEUR(S)  
OU DU MANDATAIRE  
(Nom et qualité du signataire)

Paris, le 14 janvier 2004

B. DOMENEGO  
n° 00-0500

PCT/EP2004/012075



*per*

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**